



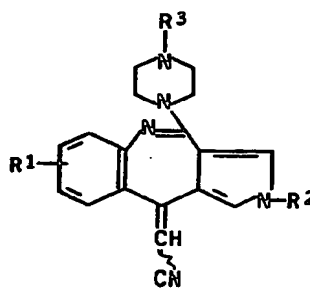
PCT

 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

 Internationales Büro

 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/55, C07D 487/04</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/11014</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Juli 1992 (09.07.92)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02381</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Dezember 1991 (12.12.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 41 465.5 22. Dezember 1990 (22.12.90) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, D-6719 Kirchheim (DE). BACH, Alfred [DE/DE]; Vespasianstrasse 16, D-6802 Ladenburg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Waltraudenstrasse 14, D-6700 Ludwigshafen (DE). RA-SCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-6714 Weisenheim am Sand (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02381</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Dezember 1991 (12.12.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 41 465.5 22. Dezember 1990 (22.12.90) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, D-6719 Kirchheim (DE). BACH, Alfred [DE/DE]; Vespasianstrasse 16, D-6802 Ladenburg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Waltraudenstrasse 14, D-6700 Ludwigshafen (DE). RA-SCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-6714 Weisenheim am Sand (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02381</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Dezember 1991 (12.12.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 41 465.5 22. Dezember 1990 (22.12.90) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, D-6719 Kirchheim (DE). BACH, Alfred [DE/DE]; Vespasianstrasse 16, D-6802 Ladenburg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Waltraudenstrasse 14, D-6700 Ludwigshafen (DE). RA-SCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-6714 Weisenheim am Sand (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(34) Title: 10-CYANOMETHYLENE-4-PIPERAZINE-1-YL)-PYRROLO[4,3E]BENZOAZEPINES FOR RELIEVING MIGRAINE</p> <p>(54) Bezeichnung: 10-CYANMETHYLEN-4-(PIPERAZIN-1-YL)-PYRROLO[4,3-E]BENZOAZEPINEN ZUR BEKÄMPFUNG DER MIGRÄNE</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <p style="margin-top: 10px;">(I)</p> </div>				
<p>(57) Abstract</p> <p>The description relates to the use of 5-cyanomethylene-4-(piperazine-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepines of formula I, in which R¹, R² and R³ have the significance given in the specification, for relieving migraine.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es wird die Verwendung von 10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepinen der Formel (I), in der R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, zur Bekämpfung von Migräne beschrieben.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU+	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepinen
zur Bekämpfung der Migräne

Beschreibung

5

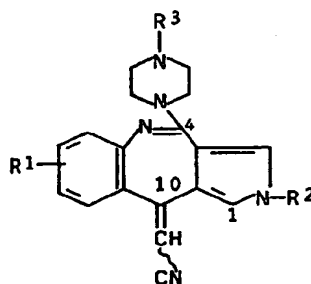
Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Verwendung von
10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepinen .

10

10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepine
sind bereits aus der EP-OS 291.888 bekannt. Für diese Verbin-
dungen sind neuroleptische, sedative, hypnotische und
tranquilisierende Wirkungen beschrieben worden.

15

Es wurde nun gefunden, daß 10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-
pyrrolo[4,3-e]benzoazepine der Formel I



I ,

in der

20

R1 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom und

R2 und R3 Wasserstoffatom oder C₁₋₃-Alkylreste,

darstellen, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen
Säuren auch eine gute Wirkung gegen Migräne besitzen.

25

Besonders ausgeprägt ist die neue Wirkung beim (E), (Z)-7-Chlor-
10-cyanmethylen-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin
und insbesondere beim (E)-Isomeren (A).

30

Die Herstellung der Verbindungen I ist in der EP-OS 291 888 be-
schrieben. Dasselbe gilt für die Trennung der Verbindungen I in
die cis- und trans-Isomeren sowie für die Herstellung von
galenischen Applikationsformen mit den Verbindungen I.

Die Wirkung der Verbindungen I gegen Migräne ergibt sich aus ihrer hohen Affinität zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT_{1D})-Rezeptoren, die wesentlich stärker ist als die des Sumatriptans (Merck-Index, 11. Auflage 1989: Nr. 8979).

5

Die Wirkung wurde durch folgende Versuche gezeigt:

1) 5-HT_{1D}-Rezeptortest mit Großhirnrinde vom Rind

10

Rinderhirn wurde sofort nach Entnahme in 0,32 M Sucrose-lösung (4°C) gelegt und in Eis transportiert. Die frontale Hirnrinde wurde mit ca. 5 Volumen Sucroslösung bei 0°C im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wurde 15 min bei 3000 xg zentrifugiert, der Überstand gesammelt und bei 40 000 xg zentrifugiert (10 min, 4°C). Das Pellet wurde durch Resuspension und Rezentrifugation 2 mal mit Puffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4) gewaschen und kurz homogenisiert. Das Homogenat wurde portioniert und in flüssigem Stickstoff aufgenommen. Die Proteinbestimmung erfolgte mit dem BCA-Protein-Assay (Pierce, Rockford, Illinois, USA).

15

20

25

Das Homogenat wurde mit Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, 10 µM Pargylin, 4 mM CaCl₂; 0,1 % Ascorbinsäure, pH 7,7) verdünnt.

30

Die Testansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus: 600 µg Homogenat, 3 nM ³H-Serotonin (NEN, Dreeich; spezifische Radioaktivität 23,2 Ci/mmol). Zur Belegung der 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1C}-Rezeptoren wurde den Ansätzen 100 nM 8-Hydroxydi-propylaminotetralin und 10 nM Mianserin zugegeben. Die Bestimmung der unspezifischen Bindung erfolgte mit 1 µM Serotonin; sie betrug 65 % der totalen Bindung.

35

40

2) Vektorkonstruktion für die transiente Expression des 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptors

5 Die für den 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptor kodierende cDNA wurde mit Hilfe der Restriktionsenzyme HindIII und EcoRI aus dem Vektor mp18 isoliert und mit den kommerziell von der Firma Luvitrogen erhältlichen BstXI Linkern mit der Sequenz

5' C T T A G A G C A C A - 3'
G A A T C T C

10 versehen. Danach wurde die so modifizierte DNA-Sequenz des 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptors in den ebenfalls von der Firma Luvitrogen kommerziell erhältlichen Klonierungsvektor pCDM8 integriert. Dazu wurde der Vektor mit dem Enzym BstXI restringiert und das sogenannte Stuffer-Fragment gelelektrophoretisch von dem Vektor abgetrennt. Nach Gelelektion des um
15 das Stuffer-Fragment verkürzten pCDM8-Vektors wurde die mit BstXI-Linkern versehene für den 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptor kodierende DNA in den wie oben beschrieben vorbereiteten pCDM8 ligiert. Die Ligation fand bei 12°C statt und dauerte 14 h. Die verwendeten Methoden sind in "Current Protocols in
20 Molecular Biology" Band I und II, veröffentlicht von Greene Publishing Associates and Wiley Interscience ISBN 0-471-50338-X, beschrieben.

25 3) Transiente Expression des klonierten 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptors in 293 Zellen

Wenn nicht besonders beschrieben sind die Methoden zur Zellkultur in "Zell- und Gewebekultur" von Lindl und Bauer (Gustav Fischer Verlag) nachzulesen.

30 293 Zellen wurden unter Standard-Bedingungen in einer 10-cm-Zellkulturschale bis zu einer Zellzahl von 7 bis 8 x 10⁶ Zellen kultiviert. Nach Trypsinierung wurden die Zellen 1:3 in MEM Medium (Gibco 041 bis 1090 M), das 2,2 g/l NaHCO₃ enthielt, verdünnt und erneut in 10 cm Petrischalen
35 ausgesät. Danach wurden die Zellen für 40 bis 48 h bei 37°C kultiviert.

Die zu transfizierende DNA wurde wie folgt vorbereitet:
20 µg der DNA-Lösung (1 mg/ml), gereinigt über
CsCl-Gradient, wurden mit 437 µl H₂O versetzt, danach
wurden 62,5 µl 2 M CaCl₂ zugesetzt und schließlich
500 µl BBS. Diese Reihenfolge ist streng zu beachten.
Innerhalb von 10 min bildeten sich bei Raumtemperatur
Ca⁺⁺-Präzipitate.

Die Lösung wurde auf eine 10-cm-Zellkulturschale mit den
nach obiger Vorschrift kultivierten 293 Zellen gegeben. Nach
vorsichtiger Durchmischung wurden die Zellen 15 bis 20 h in
einem 3 % CO₂-Inkubator bei 37°C kultiviert. Danach wurden
vorsichtig 5 ml serumfreies Medium zugesetzt. Nach Ent-
fernung des gesamten Mediums und Wiederholung des Waschvor-
gangs mit 5 ml serumfreiem Medium wurden den Zellen 10 ml
Vollmedium zugesetzt. Nach 48 h Inkubation in einem 5 %
CO₂-Inkubator konnten die Zellen für pharmakologische und
elektrophysiologische Untersuchungen verwendet werden.

Den transfizierten und kultivierten Zellen wurden 2,5 ml
kaltes PBS zugesetzt. Nach 5 min Inkubation bei Raum-
temperatur wurden weitere 5 ml PBS zugegeben und die Zellen
vorsichtig von der Oberfläche der Kulturschale herunter-
gewaschen. Die Zellsuspension wurde in ein Zentrifugen-
röhrchen überführt und bei ca. 1.200 g 10 min lang zentri-
fugiert. Nach sorgfältiger Entfernung des Überstandes wurden
die Zellen für Rezeptortests verwendet.

4) Rezeptortest mit einem Ratten 5-HT_{1D}-ähnlichen transient
exprimierten Rezeptorklon

Humane embryonale Nierenzellen aus Beispiel 3 wurden in
50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen und mit Ultraschall
(Soniifer 20 sec, 90 % bei output 3, 0°C) homogenisiert. Das
Homogenat wurde mit Inkubationspuffer (50 µM Tris-HCl, 10 µM
Pargylin, 4 µM CaCl₂, 0,1 % Ascorbinsäure, pH 7,7) verdünnt.

5 Nach beendeter Inkubation des Homogenats (30 min bei 25°C) wurden die Ansätze über Glasfaserfilter (Whatman GF/F) filtriert und mit eiskaltem Puffer (50 μ M Tris-HCl, pH 7,4) gewaschen. Die auf den Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde mittels Flüssigkeitsszintillationsmessung bestimmt.

10 Der Testansatz von 1 ml setzte sich zusammen aus 35 μ g des erhaltenen Homogenats, 3 nM 3 H-Serotonin (NEN, Dreeich; spezifische Radioaktivität 23,2 Ci/ mmol). Die unspezifische Bindung erfolgte mit Serotonin und betrug 15 % der totalen Bindung.

15 Die Auswertung der Kompetitionskurven erfolgte über iterative nichtlineare Regressionsanalyse in Anlehnung an das Programm LIGAND (Munson and Rodbard: Anal. Biochem. 107, 220, (1980).

20 Ergebnisse

Substanz	Ki (nM)	
	5-HT _{1D} Großhirn Rind	5-HT _{1D} -ähnliche Rezeptoren
A	30	8
Sumatriptan	50	11

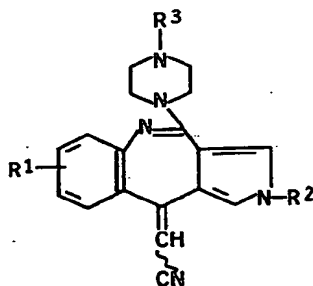
30 Die benutzten Methoden sind beschrieben in C. Waeber et al.: 5-HT_{1D} receptors in guinea-pig and pigeon brain radioligand binding and biochemical studies, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 340: 479-485 (1989).

35 Für die neue Indikation sollen die Verbindungen I in einer Dosierung von 10-200 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe bzw. 1-100 mg pro Patient und Tag bei parenteraler (intravenös, intramuskulär) Gabe eingesetzt werden.

40

Patentansprüche

1. Verwendung von 10-Cyanmethylen-4-(piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepinen der Formel I



in der

R1 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom und

10 R2 und R3 Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylreste

darstellen, sowie deren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

- 15 2. Verwendung von (E), (Z)-7-Chlor-10-cyanmethylen-4-(methyl-piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

- 20 3. Verwendung von (E)-7-Chlor-10-cyanmethylen-4-(methyl-piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

- 25 4. Verwendung von (E), (Z)-10-Cyanmethylen-4-(methyl-piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

- 30 5. Verwendung von (E)-10-Cyanmethylen-4-(methyl-piperazin-1-yl)-pyrrolo[4,3-e]benzoazepin sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/02381

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.5 A 61 K 31/55, C 07 D 487/04		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.5	A 61 K; C 07 D	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A*	EP, A2, 0291888 (BASF AG) November 23, 1988 see the whole document	1-5
A	EP, A2, 0137993 (BOEHRINGER INGELHEIM KG ET AL) April 24, 1985, see the whole document ----- * Attention is drawn to the fact that the basis of this A category is that a known combination can be claimed in many countries by a product claim which is limited to the first medicinal use, and in many of these countries by an application claim for other medicinal uses. (Second medicinal use).	1-5
<p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
March 3, 1992 (03.03.1992)	March 25, 1992 (25.03.1992)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. PCT/EP 91/02381**

SA 54053

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/12/91. The European Patent office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A2- 0291888	23/11/88	DE-A- 3717068	08/12/88
		JP-A- 63307879	15/12/88
		US-A- 4866057	12/09/89
EP-A2- 0137993	24/04/85	CA-A- 1225396	11/08/87
		DE-A- 3331858	21/03/85
		JP-A- 60155178	15/08/85
		US-A- 4686219	11/08/87

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/02381

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC InLCl.5 A 61 K 31/55, C 07 D 487/04		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchiertor Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
InLCl.5	A 61 K; C 07 D	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A*	EP, A2, 0291888 (BASF AG) 23 November 1988, siehe Dokument insgesamt --	1-5
A	EP, A2, 0137993 (BOEHRINGER INGELHEIM KG ET AL) 24 April 1985, siehe Dokument insgesamt -- -----	1-5
<p>* Es wird hervorgehoben dass die Grundlage dieser A-Kategorie ist, dass eine bekannte Vereinigung in vielen Ländern von einem Produktanspruch, der auf die erste medizinische Anwendung begrenzt ist, beansprucht werden kann und in vielen von diesen Ländern von einem Anwendungsanspruch für andere medizinische Indikationen. (Zweite medizinische Indikation).</p>		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei rechtfertigen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt worden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Sonettung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfindungsreicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsreicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts	
3. März 1992	25.03.92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des Bevollmächtigten (Bediensteter)	
Europäisches Patentamt	Mmo. M. van der Drift	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.PCT/EP 91/02381**

SA 54053

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilie der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am 30/12/91.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A2- 0291888	23/11/88	DE-A- 3717068	08/12/88
		JP-A- 63307879	15/12/88
		US-A- 4866057	12/09/89
EP-A2- 0137993	24/04/85	CA-A- 1225396	11/08/87
		DE-A- 3331858	21/03/85
		JP-A- 60155178	15/08/85
		US-A- 4686219	11/08/87

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82